



(11) Numéro de publication : **0 591 040 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **93402362.3**

(51) Int. Cl.⁶ : **C07D 453/02, A61K 31/445**

(22) Date de dépôt : **28.09.93**

(30) Priorité : **30.09.92 FR 9212083**

(43) Date de publication de la demande :
06.04.94 Bulletin 94/14

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

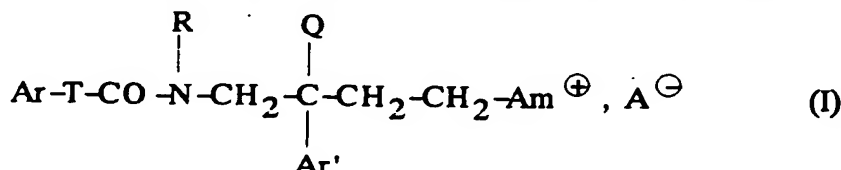
(71) Demandeur : **ELF SANOFI**
32-34, rue Marbeuf
F-75008 Paris (FR)

(72) Inventeur : **Emonds-Alt, Xavier**
La Balajade
F-34980 Combaillaux (FR)
Inventeur : **Gueule, Patrick**
6 rue des Amandiers
F-34820 Teyran (FR)
Inventeur : **Proletto, Vincenzo**
1, Cour de Merle
F-34680 St Georges d'Orques (FR)
Inventeur : **Van Broeck, Didier**
367 Avenue du Champ des Moulins
F-34570 Murviel les Montpellier (FR)

(74) Mandataire : **Gillard, Marie-Louise et al**
Cabinet Beau de Loménie 158, rue de
l'Université
F-75340 Paris Cédex 07 (FR)

(54) **Amides basiques quaternaires comme tachykinines antagonistes.**

(57) L'invention concerne des amides basiques quaternaires de formule :



dans laquelle

— Ar représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué ;

— T représente une liaison directe, un groupe hydroxyméthylène, un groupe alcoxyméthylène dont le groupe alcoxy est en C₁-C₄ ou un groupe alkylène en C₁-C₅ ;

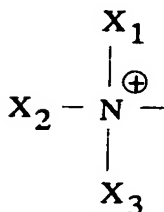
— Ar' représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois, un thiénylène ; un benzothiénylène ; un naphtylène ou un indolyle ;

— R représente l'hydrogène ; un alkyle en C₁-C₄ ; un ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkyle ; ou un ω-(C₂-C₄)alcanoyloxy(C₂-C₄)alkyle ;

— Q représente l'hydrogène ;

— ou bien Q et R, ensemble, forment un groupe 1,2-éthylène, 1,3-propylène ou 1,4-butylène ;

— Am[⊕] représente le radical



dans lequel X₁, X₂, X₃, ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un système azabicyclique ou azatricyclique éventuellement substitué par un groupe phényle ;

— A[⊖] est un anion pharmaceutiquement acceptable.

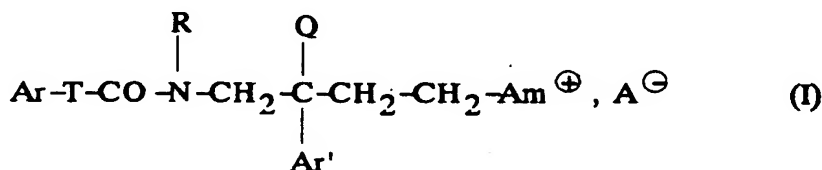
Ces composés sont utiles pour la préparation de médicaments destinés à traiter des pathologies impliquant le système des tachykinines.

La présente invention a pour objet de nouveaux amides basiques quaternaires, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant en tant que principes actifs.

Plus particulièrement, la présente invention concerne une nouvelle classe d'amides basiques quaternaires à usage thérapeutique, dans les phénomènes pathologiques qui impliquent le système des tachykinines comme par exemple de manière non limitative et exclusive : la douleur (D. Regoli et al., Life Sciences, 1987, 40, 109-117), l'allergie et l'inflammation (J.E. Morlay et al., Life Sciences, 1987, 41, 527-544), l'insuffisance circulatoire (J. Losay et al., 1977, Substance P, Von Euler, U.S. and Pernow ed., 287-293, Raven Press, New York), les troubles gastro-intestinaux (D. Regoli et al., Trends Pharmacol. Sci., 1985, 6, 481-484), les troubles respiratoires (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 198, 25, 39-50).

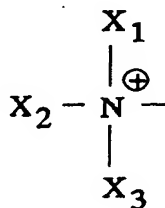
Des ligands endogènes aux récepteurs des tachykinines ont été décrits, telles la substance P (SP), la neuropeptide Y (NPY) (S.J. Bailey et al., 1983, Substance P, P. Skrabanek ed., 16-17 Boole Press, Dublin) et la neuropeptide B (NPB) (S.P. Watson, Life Sciences, 1983, 25, 797-808).

Ainsi selon un de ses aspects, la présente invention concerne des amides basiques quaternaires de formule :



dans laquelle

- Ar représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué ;
- T représente une liaison directe, un groupe hydroxyméthylène, un groupe alcoxyméthylène dont le groupe alcoxy est en C₁-C₄ ou un groupe alkylène en C₁-C₆ ;
- Ar' représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un des substituants choisis parmi : un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de fluor, un trifluorométhyle, un alcoxy en C₁-C₄, un alkyle en C₁-C₄, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiénylène ; un benzothiénylène ; un naphtylène ou un indolyle ;
- R représente l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄ ; un ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkyle ; ou un ω-(C₂-C₄)alcanoyloxy(C₂-C₄)alkyle ;
- Q représente l'hydrogène ;
- ou bien Q et R, ensemble, forment un groupe 1,2-éthylène, 1,3-propylène ou 1,4-butylène ;
- Am[⊕] représente le radical



dans lequel X₁, X₂, X₃, ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un système azabicyclique ou azatricyclique éventuellement substitué par un groupe phényle ou benzyle ;

- A[⊖] est un anion pharmaceutiquement acceptable.

Les anions pharmaceutiquement acceptables sont ceux normalement utilisés pour salifier les ions d'ammonium quaternaires de produits à utilisation pharmaceutique, de préférence les ions chlorure, bromure, iodure, hydrogènesulfate, méthanesulfonate, paratoluenesulfonate, acétate, benzenesulfonate.

De façon particulière, dans la formule (I), Ar représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique, pouvant porter un ou plusieurs substituants, dont un atome de carbone du carbocycle aromatique ou de l'hétérocycle aromatique est directement lié à T.

Plus particulièrement, le radical Ar peut être un groupe phényle, qui peut être non substitué ou éventuellement contenir un ou plusieurs substituants.

Lorsque Ar est un groupe phényle, celui-ci peut être de préférence mono- ou disubstitué notamment en position 2,4, mais aussi par exemple en position 2,3, 4,5, 3,4 ou 3,5 ; il peut aussi être trisubstitué, notamment en position 2,4,6 mais aussi par exemple en 2,3,4, 2,3,5 ou 2,4,5 3,4,5 ; tétrasubstitué, par exemple en 2,3,4,5 ; ou pentasubstitué. Les substituants du groupe phényle peuvent être : F ; Cl ; Br ; I ; CN ; OH ; NH₂ ; NHCONH₂ ; NO₂ ; CONH₂ ; CF₃ ; alkyle en C₁-C₁₀, de préférence en C₁-C₄, méthyle ou éthyle étant préférés, ainsi que par exemple n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle ou n-pentyle, hexyle ou n-hexyle, octyle ou n-octyle, nonyle ou n-nonyle ainsi que décyle ou n-décyle ; alcényle contenant 2 à 10, de préférence 2-4 atomes de carbone, par exemple vinyle, allyle, 1-propényle, isopropényle, butényle ou 1-butèn-1-, -2-, -3- ou -4-yle, 2-butèn-1-yle, 2-butèn-2-yle, pentényle, hexényle ou décényle ; alcynyle contenant 2 à 10, de préférence 2-4 atomes de carbone, par exemple éthynyle, 1-propyn-1-yle, propargyle, butynyle ou 2-butyn-1-yle, pentynyle, décynyle ; cycloalkyle contenant 3 à 8, de préférence 5 ou 6 atomes de carbone, cyclopentyle ou cyclohexyle étant préférés, ainsi que par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyle, 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyle, cycloheptyle ou cyclooctyle ; bicycloalkyle contenant 4 à 11, de préférence 7 atomes de carbone, exo ou endo 2-norbornyle étant préférés, ainsi que par exemple 2-isobornyle ou 5-camphyle ; hydroxyalkyle contenant 1 à 5, de préférence 1-2 atomes de carbone, hydroxyméthyle et 1- ou 2-hydroxyéthyle étant préférés, ainsi que par exemple 1-hydroxyprop-1-yle, 2-hydroxyprop-1-yle, 3-hydroxyprop-1-yle, 1-hydroxyprop-2-yle, 1-hydroxybut-1-yle, 1-hydroxypent-1-yle ; alcoxy contenant 1 à 10, de préférence 1-4 atomes de carbone, isopropoxy ou éthoxy étant préférés, ainsi que par exemple n-propoxy, méthoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy, nonyloxy ou décyl oxy ; alcoxyalkyle contenant 2 à 10, de préférence de 2 à 6 atomes de carbone, par exemple alcoxyméthyle ou alcoxyéthyle, tel que méthoxyméthyle ou 1- ou 2-méthoxyéthyle, 1- ou 2-n-butoxyéthyle, 1- ou 2-n-octyloxyéthyle ; alcoxylalcoxyalkyle contenant jusqu'à 10, de préférence de 4 à 7 atomes de carbone, par exemple alcoxylalcoxyméthyle, par exemple 2-méthoxyéthoxyméthyle, 2-éthoxyéthoxy-méthyle ou 2-isopropoxyéthoxyméthyle, alcoxylalcoxyéthyle par exemple 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle ou 2-(2-éthoxyéthoxy)éthyle ; alcoxylalcoxy contenant de 2 à 10, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone, par exemple 2-méthoxyéthoxy, 2-éthoxyéthoxy ou 2-n-butoxyéthoxy ; alcényloxy contenant 2 à 10, de préférence 2 à 4 atomes de carbone, allyloxy étant préféré, ainsi que par exemple vinyloxy, propényloxy, isopropényloxy, butényloxy tel que 1-butèn-1-, -2-, -3- ou -4-yloxy, 2-butèn-1-yloxy, 2-butèn-2-yloxy, pentényloxy, hexényloxy ou décényloxy ; alcényloxyalkyle avec jusqu'à 10, de préférence 3-6 atomes de carbone, par exemple allyloxyméthyle ; alcényloxy contenant de 2 à 10, de préférence 2 à 4 atomes de carbone, propargyloxy étant préféré, ainsi que par exemple éthynyloxy, 1-propyn-1-yloxy, butynyloxy ou 2-butyn-1-yloxy, pentynyloxy ou décynyloxy ; alcynyloxyalkyle contenant de 3 à 10 de préférence 3 à 6 atomes de carbone, par exemple éthynyloxy-méthyle, propargyloxyméthyle ou 2-(2-butyn-1-yloxy)éthyle ; cycloalcoxy contenant 3 à 8, de préférence 5 ou 6 atomes de carbone, cyclopentyloxy ou cyclohexyloxy étant préférés, ainsi que par exemple cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyloxy, 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyloxy, cycloheptyloxy ou cyclooctyloxy ; alkylthio contenant de 1 à 10, de préférence 1 à 4 atomes de carbone, méthylthio ou éthylthio étant préférés, ainsi que par exemple n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio, hexylthio, octylthio, nonylthio ou décylthio ; alkylthioalkyle contenant de 2 à 10, de préférence 2 à 6 atomes de carbone, par exemple méthylthiométhyle, 2-méthylthioéthyle ou 2-n-butylthioéthyle ; acylamino, à savoir alcanoylamino contenant de 1 à 7, de préférence 1 à 4 atomes de carbone, formylamino et acétylamino étant préférés, ainsi que propionylamino, butyrylamino, isobutyrylamino, valérylamino, caproylamino, heptanoylamino, ainsi que aroylamino ou benzylamino ; acylaminoalkyle, de préférence alcanoylaminoalkyle contenant de 2 à 8, de préférence 3 à 6 atomes de carbone, tel que formylaminoéthyle, acétylaminoéthyle, propionylaminoéthyle, n-butyrylaminoéthyle, formylaminopropyle, acétylaminopropyle, propionylamino-propyle, formylaminobutyle, acétylaminobutyle, ainsi que propionylaminobutyle, butyrylaminobutyle ; acyloxy contenant de 1 à 6, de préférence 2 à 4 atomes de carbone, acétyloxy, propionyloxy ou butyryloxy étant préférés, ainsi que par exemple formyloxy, valéryloxy, caproyloxy ; alcoxycarbonyl contenant de 2 à 5, de préférence 2 et 3 atomes de carbone, méthoxycarbonyl et éthoxycarbonyl étant préférés, ainsi que par exemple n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl ou tert-butoxycarbonyl ; cycloalcoxycarbonyl contenant de 4 à 8, de préférence 6 ou 7 atomes de carbone, cyclopentyloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl étant préférés, ainsi que cyclopropyloxycarbonyl, cyclobutyloxycarbonyl ou cycloheptyloxycarbonyl ; alkylaminocarbonylamino contenant de 2 à 4 atomes de carbone, tel que méthylaminocarbonylamino, éthylaminocarbonylamino, propylaminocarbonylamino ; dialkylaminocarbonylamino contenant de 3 à 7, de préférence 3 à 5 atomes de carbone, de préférence diméthylaminocarbonylamino, ainsi que di-n-propylaminocarbonylamino, diisopropylaminocarbonylamino ; (1-pyrrolidino)-carbonylamino ; cycloalkylamino-carbonylamino contenant de 4 à 8, de préférence 6 ou 7 atomes de car-

bone, cyclopentylaminocarbonylamino, cyclohexylaminocarbonylamino étant préférés, ainsi que cyclopropylaminocarbonylamino, cyclobutylaminocarbonylamino, cycloheptyl-aminocarbonylamino; alkylaminocarbonylaminoalkyle contenant de 3 à 9, de préférence 4 à 7 atomes de carbone, méthylaminocarbonylaminoéthyle, éthylamino-carbonylaminoéthyle, éthylaminocarbonylamino-propyle, éthylaminocarbonylamino-butyle étant préférés, ainsi que par exemple méthylaminocarbonylaminoéthyle, n-propylaminocarbonylamino-butyle, n-butylaminocarbonylamino-butyle; dialkylamino-carbonylaminoalkyle contenant de 4 à 11 atomes de carbone, par exemple diméthylaminocarbonylaminoéthyle, diéthylaminocarbonylaminoéthyle, diéthylaminocarbonylamino-propyle, diéthylaminocarbonylamino-butyle, (1-pyrrolidino) carbonylaminoéthyle, (1-pipéridino)-carbonylaminoéthyle, cycloalkylaminocarbonylaminoalkyle contenant de 5 à 12, de préférence 8 à 11 atomes de carbone, cyclopentylaminocarbonyl-aminoéthyle, cyclopentylaminocarbonylamino-propyle, cyclopentylaminocarbonyl-amino-butyle, cyclohexylaminocarbonylaminoéthyle, cyclohexylaminocarbonylamino-propyle et cyclohexylaminocarbonylamino-butyle étant préférés, ainsi que par exemple cyclopropylaminocarbonylaminoéthyle, cycloheptylaminocarbonylaminoéthyle; alcoxycarbonylaminoalkyle contenant de 3 à 12, de préférence 4 à 9 atomes de carbone, méthoxycarbonylaminoéthyle, éthoxycarbonylaminoéthyle, n-propoxycarbonylaminoéthyle, isopropoxycarbonylaminoéthyle, n-butoxycarbonyl-aminoéthyle, isobutoxy-carbonylaminoéthyle, sec-butoxycarbonylaminoéthyle, tert-butoxycarbonylamino-éthyle, éthoxycarbonylamino-propyle, n-butoxycarbonylamino-propyle, éthoxycarbonylamino-butyle, n-butoxycarbonylamino-butyle étant préférés, ainsi que par exemple n-propoxycarbonylamino-propyle, n-propoxy-carbonylamino-butyle, isopropoxycarbonylamino-butyle; cycloalcoxycarbonylaminoalkyle contenant de 5 à 12, de préférence 8 à 11 atomes de carbone, cyclopentylloxycarbonylaminoéthyle, cyclopentylloxycarbonylamino-propyle, cyclopentylloxycarbonylamino-butyle, cyclohexylloxycarbonylaminoéthyle, cyclohexylloxycarbonylamino-propyle, cyclohexylloxycarbonylamino-butyle étant préférés, ainsi que par exemple cyclopropylloxycarbonylaminoéthyle, cycloheptyloxycarbonyl-aminoéthyle; carbamoylalkyle contenant de 2 à 5, de préférence 2 atomes de carbone, de préférence carbamoylméthyle, ainsi que carbamoyléthyle, carbamoylpropyle, carbamoylbutyle; alkylaminocarbonylalkyle contenant de 3 à 9, de préférence 3 à 6 atomes de carbone, méthylaminocarbonylméthyle, éthylaminocarbonylméthyle, n-propylaminocarbonylméthyle, isopropylaminocarbonylméthyle, n-butylaminocarbonylméthyle, isobutylaminocarbonylméthyle, sec-butylaminocarbonylméthyle, tert-butylaminocarbonylméthyle étant préférés, ainsi que par exemple éthylaminocarbonylméthyle, éthylaminocarbonylpropyle, éthylaminocarbonylbutyle, propylaminocarbonylbutyle, n-butylaminocarbonylbutyle; dialkylaminocarbonylalkyle contenant de 4 à 11, de préférence 4 à 8 atomes de carbone, diméthylaminocarbonylméthyle, diéthylaminocarbonylméthyle, di-n-propylaminocarbonylméthyle; ainsi que par exemple diéthylaminocarbonylméthyle, diéthylaminocarbonylpropyle, diéthylaminocarbonylbutyle; (1-pyrrolidine)-carbonylméthyle, (1-pipéridino)carbonylméthyle; (1-pipéridino)-carbonyléthyle; cycloalkyl-aminocarbonylalkyle contenant de 5 à 12, de préférence 7 ou 8 atomes de carbone, cyclopentylaminocarbonylméthyle et cyclohexylaminocarbonylméthyle étant préférés, ainsi que par exemple cyclopropylaminocarbonylméthyle, cyclobutyl-aminocarbonylméthyle, cycloheptylaminocarbonylméthyle, cyclohexylamino-carbonyléthyle, cyclohexylaminocarbonylpropyle, cyclohexylaminocarbonylbutyle; alkylaminocarbonylalcoxy contenant de 3 à 10, de préférence 3 à 5 atomes de carbone, méthylaminocarbonylméthoxy étant préféré, ainsi que par exemple méthylaminocarbonylméthoxy, méthylaminocarbonylpropoxy; dialkylaminocarbonylalcoxy contenant de 4 à 10, de préférence 4 à 7 atomes de carbone, tel que diméthylaminocarbonylméthoxy, diéthylaminocarbonylméthoxy, (pipéridinyl-1) carbonylméthoxy; cycloalkylaminocarbonylalcoxy contenant de 5 à 11, de préférence 7 ou 8 atomes de carbone, tel que cyclopentylaminocarbonylméthoxy, cyclohexylaminocarbonylméthoxy.

Le radical Ar peut également représenter un groupe aromatique bicyclique tel que le 1- ou 2-naphtyle; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-indényle; dont une ou plusieurs liaisons peuvent être hydrogénées, lesdits groupes pouvant être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants tels que: un halogène et plus particulièrement un atome de fluor, les groupes alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy, alcoxy C₁-C₄, oxo, alkylcarbonylamino et alcoxycarbonyl, thioalkyle dans lesquels les alkyles sont en C₁-C₄.

Le radical Ar peut être aussi un groupe pyridyle, thiadiazolyle, indolyle, indazolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, quinoléyle, benzotriazolyle, benzofuranyl, benzothiényl, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzoxazinyne, benzodioxinyle, isoxazolyle, benzopyranyl, thiazolyle, thiényl, furyl, pyranyl, chroményl, isobenzofuranyl, pyrrolyl, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, indolizinyne, phtalazinyle, quinazolinyle, acridinyle, isothiazolyle, isochromanyl, chromanyl, dont une ou plusieurs doubles liaisons peuvent être hydrogénées, lesdits groupes pouvant être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants tels que: les groupes alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy, alkylcarbonylamino et alcoxycarbonyl, thioalkyle dans lesquels les alkyles sont en C₁-C₄.

De manière avantageuse, le radical Ar représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, plus particulièrement un atome de chlore ou de fluor, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄; un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs

fois par un halogène, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄; un pyridyle; un thiényle; un indolyle un quinoléyle; un benzothiényle; un imidazolyle.

Les composés particulièrement préférés sont ceux de formule (I) dans laquelle Ar est un groupe phényle substitué par un groupe isopropoxy, avantageusement en position 3.

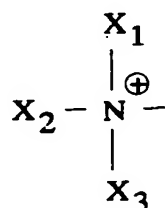
5 Dans la formule (I), T représente de préférence un groupe méthylène.

Les substituants R et Q sont, de préférence, respectivement un groupe méthyle et l'hydrogène; un groupe 2-méthoxyéthyle et l'hydrogène; un groupe 2-acétoxyéthyle et l'hydrogène ou R et Q, ensemble, forment un groupe 1,3-propylène.

10 Le substituant Ar' est de préférence un groupe phényle, avantageusement substitué par deux atomes de chlore, plus particulièrement dans les positions 3 et 4.

Le radical représenté par Am[®] contient de préférence de 5 à 9 atomes de carbone dans le système azabicyclique ou azatricyclique.

Le radical



25 représenté par le substituant Am[®] dans la formule (I) est de préférence le résidu d'un système azabicyclique ou azatricyclique choisi parmi :

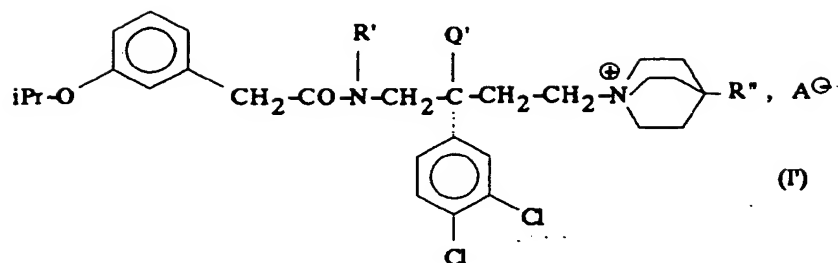
- (a) 1-azoniabicyclo[2.2.0]hexane
- (b) 1-azoniabicyclo[3.1.0]hexane
- (c) 1-azoniabicyclo[2.2.1]heptane
- (d) 1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
- 30 (e) 1-azoniabicyclo[3.2.1]octane
- (f) 1-azoniabicyclo[3.2.2]nonane
- (g) 1-azoniabicyclo[3.3.1]nonane
- (h) hexahydro 1H-pyrrolizinium-4
- (i) octahydro indolizinium-4
- 35 (j) octahydro 2H-quinolizinium-5
- (k) 1-azoniatricyclo[3.3.1.1.^{3,7}]décane
- (l) 4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane ;

les groupes (d) et (l) étant particulièrement préférés.

40 Des amides basiques quaternaires particulièrement préférées selon la présente invention sont ceux de formule (I) dans laquelle à la fois :

- Ar est un groupe 3-isopropoxyphényle ;
- T est un groupe méthylène ;
- R et Q sont, respectivement, un groupe méthyle et l'hydrogène; un groupe 2-acétoxyéthyle et l'hydrogène ; ou bien, ensemble, forment un groupe 1,3-propylène ;
- 45 - Ar' est 3,4-dichlorophényle ;
- Am[®] est un radical (d) ou (l) tels que définis ci-dessus ;
- A[®] est un anion pharmaceutiquement acceptable, le chlorure, le méthanesulfonate ou le benzènesulfonate de façon préférentielle.

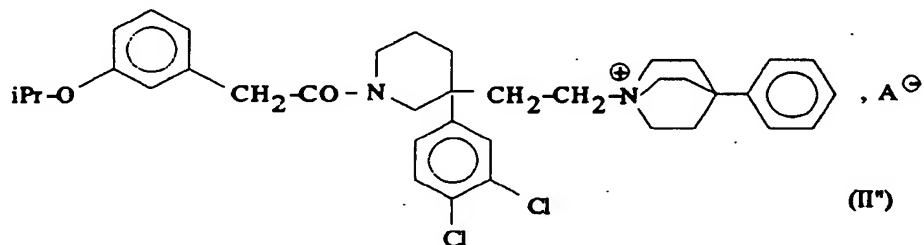
Ces produits, représentés par la formule :



dans laquelle iPr représente isopropyle, R' et Q' représentent, respectivement, un groupe méthyle et l'hydrogène; un groupe 2-acétoxyéthyle et l'hydrogène ou, ensemble, forment un groupe 1,3-propylène, R'' est l'hydrogène ou un groupe phényle et A[⊖] est tel que défini ci-dessus, notamment l'ion méthanesulfonate ou chlorure, sont des puissants antagonistes de la substance P.

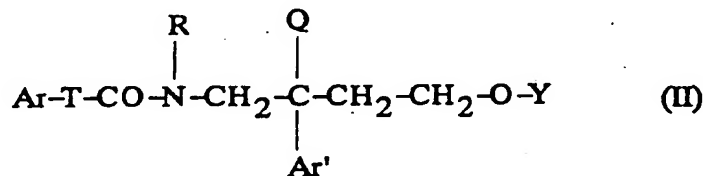
Les composés de formule (I') dans laquelle R' et Q', ensemble, forment un groupe 1,3-propylène sont extrêmement puissants et montrent une affinité pour le récepteur de la neurokinine 1 supérieure à celle de la Substance P elle-même. Ils constituent donc l'aspect préférentiel de la présente invention.

Parmi ces composés, ceux de formule (I'') :

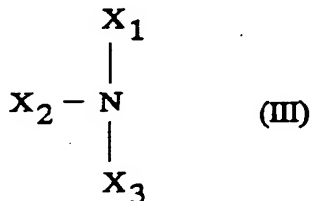


dans laquelle A[⊖] est un anion pharmaceutiquement acceptable, notamment le méthanesulfonate, le chlorure et le benzènesulfonate sont les plus intéressants.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des composés de formule (I) ci-dessus, caractérisé en ce qu'on traite un dérivé de formule :



dans laquelle Y représente un groupe partant quelconque, de préférence un groupe méthanesulfonyle ou benzènesulfonyle avec une amine tertiaire cyclique de formule :



dans laquelle X₁, X₂ et X₃, ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés forment un système azabicyclique ou azatricyclique, éventuellement substitué par un groupe phényle ou benzyle, dans un solvant

organique à une température comprise entre la température ambiante et 120°C et on isole le produit ainsi obtenu ou bien, éventuellement on échange l'anion méthanesulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

Comme solvant organique on utilise de préférence un solvant aprotique polaire, par exemple l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylphénylacétamide, mais on peut aussi utiliser un éther, par exemple le tétrahydrofurane, le dioxane, le méthyl-t-butyléther, ou une cétone, par exemple la méthyléthylcétone, l'acétonitrile étant particulièrement préféré.

Dans la gamme de température indiquée ci-dessus, la température préférentielle est de 70-90°C. Lorsqu'on utilise l'acétonitrile comme solvant, il est avantageux d'opérer au reflux du mélange réactionnel.

Le produit ainsi obtenu est isolé selon les techniques habituelles, par exemple, par concentration des solvants puis lavage du résidu à l'eau suivi d'une purification selon les techniques conventionnelles, par exemple par chromatographie ou recristallisation.

L'anion méthanesulfonate issu de la réaction entre l'amine tertiaire de formule (III) et le dérivé méthane-sulfonyloxy de formule (II) peut être échangé, in situ ou après isolement du composé (I) dans lequel A^{\ominus} est l'ion méthanesulfonate, par un autre anion A^{\ominus} , selon les méthodes conventionnelles, par exemple par échange en solution comme une solution d'acide chlorhydrique lorsque A^{\ominus} représente un anion chlorure ou par échange de l'anion par un autre anion par élution du composé (I) sur une résine échangeuse d'ion, par exemple l'Amberlite IRA68® ou Duolite A375®.

Les dérivés de formule (II) utilisés comme composé de départ pour le procédé de la présente invention peuvent être préparés selon le SCHEMA 1 ci-après selon lequel, dans les formules indiquées :

pour la Voie A : $Q = H$; $R = H$, alkyle C_1-C_4

pour la Voie B : $R + Q = -(CH_2)_n-$ avec $n = 2,3,4$

Dans le SCHEMA 1, les réactions dans les différentes étapes sont indiquées de façon représentative afin d'indiquer le type desdites réactions sans donner les moyens mis en oeuvre, qui sont connus.

Ainsi, par exemple, dans la Voie A, étape 2, et dans la Voie B, étape 6, " H_2 " signifie que le nitrile de départ est soumis à une réduction, par exemple à une hydrogénation catalytique (Ni-Raney dans l'éthanol en présence d'ammoniac pour obtenir l'amine primaire IV).

Dans la même étape 2 de la Voie A, le terme "alkylation" signifie qu'après la réduction l'amine primaire est soumise à une réaction d'alkylation soit directe, par un halogénure ou sulfate d'alkyle, soit indirecte, par acylation et réduction du groupe carbonyle. Ainsi, par exemple par réaction de l'amine primaire (IV) avec du chloroformiate d'éthyle et réduction du groupe éthoxycarbonyl on obtient le produit de formule (IV) où R est méthyle comme décrit dans EP-0428434 et EP-0474561. En remplaçant le chloroformiate d'éthyle par le chlorure (ou un autre dérivé fonctionnel) d'un acide alcanoïque en C_2-C_4 et par réduction du groupe carbonyle du dérivé N-acylé ainsi obtenu, on prépare le composé de formule (IV) où R est alkyle en C_2-C_4 .

En remplaçant le chloroformiate d'éthyle par le chlorure d'éthylloxalyle, par l'hémimalonate d'éthyle ou l'hémisuccinate d'éthyle, par exemple, on obtient les dérivés N-acylés correspondants. Les groupes carbonyles sont alors réduits selon les méthodes habituelles pour obtenir les dérivés ω -hydroxyalkyle en C_2-C_4 correspondants qui sont O-acylés ou O-alkylés de façon à obtenir les dérivés ω -alcanoyloxyalkylés ou ω -alkoxyalkylés de formule IV dans laquelle R est ω -(C_2-C_4)-alcanoyloxy-(C_2-C_4)-alkyle ou ω -(C_1-C_4)-alkoxy-(C_2-C_4)-alkyle.

De même, en remplaçant les chloroformiates d'alkyle par le chlorure d'un acide ω -(C_1-C_4)alkoxy (C_2-C_4) alcanoïque et par réduction comme indiqué ci-dessus, on obtient directement les dérivés ω -alkoxyalkylés de formule IV où R est ω -(C_1-C_4)-alkoxy-(C_2-C_4)-alkyle.

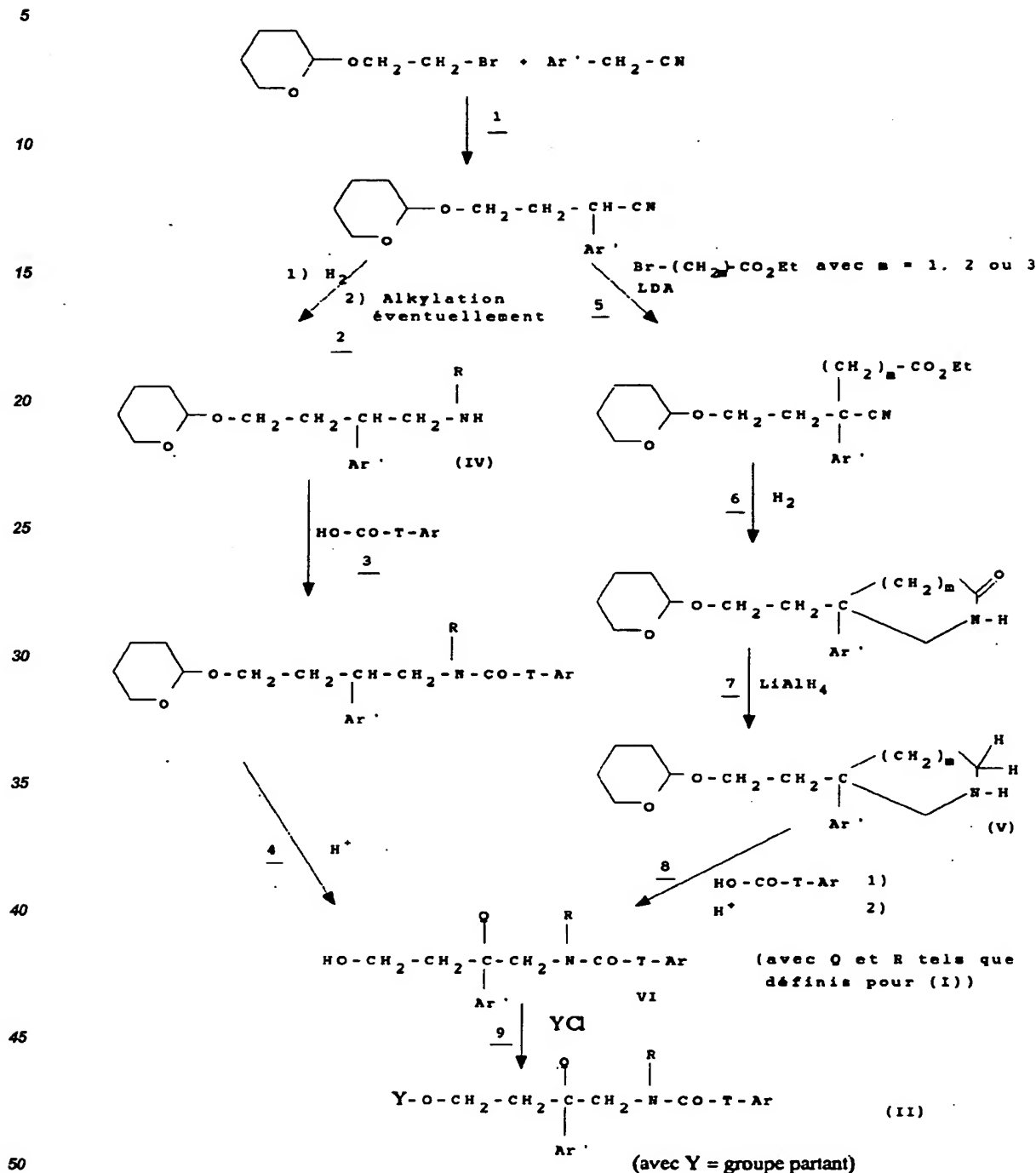
Le chloroformiate d'éthyle peut être remplacé par le di-t-butylcarbonate (Boc-O-Boc) pour préparer le produit de formule IV (R = méthyle).

Egalement, par exemple, à l'étape 4 de la Voie A, " H^+ " signifie que le groupe tétrahydropyranyloxy est soumis à une hydrolyse acide dans les conditions bien connues en littérature.

Voie A

SCHEMA 1

Voie B



55 La signification du substituant Ar dépend du choix de l'acide HO-CO-T-Ar utilisé dans les étapes 3 et 8, sous forme d'un de ses dérivés fonctionnels. Tous ces acides sont bien connus dans la littérature ou facilement préparables selon la littérature ou disponibles commercialement.

La signification du substituant Ar' dépend du choix du nitrile $\text{Ar'-CH}_2\text{-CN}$ qui, par réaction avec le 2-tétrahydropyranyloxy-1-bromoéthane, hydrogénation du produit ainsi obtenu et N-alkylation éventuelle (étape 2),

conduit à l'amine.

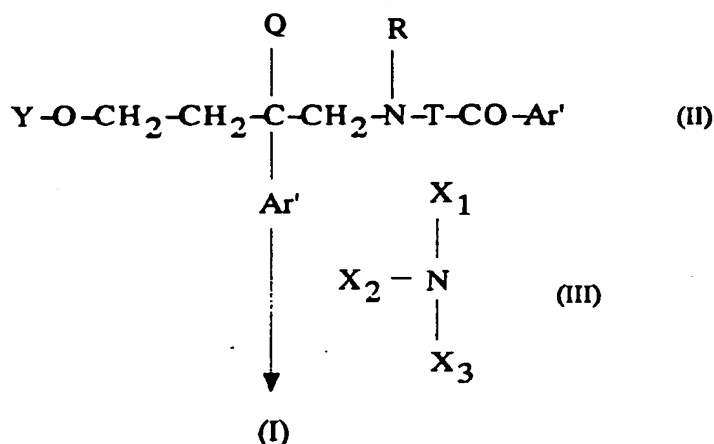
La Voie A du SCHEMA 1 pour laquelle R = H, alkyle et Q = H est décrite dans la littérature, dans les demandes de brevet EP-A-0428434 et EP-A-0474561.

La Voie B du SCHEMA 1 met en oeuvre une succession de réactions bien connues de l'homme de l'art comme l'alkylation d'un nitrile par un dérivé bromé en présence de lithium diisopropylamidé (LDA) (étape 5), suivie de la réduction du nitrile en présence d'un catalyseur pour obtenir l'amine correspondante après réduction de l'intermédiaire amide (étape 7) obtenu au cours de la cyclisation, (étape 6) selon par exemple, A.V. El'tsov, et al., Biol. Soedin., Akad. Nauk SSSR 1965, 109-12 (CA 1965, 63, 16299).

Dans les deux Voies du SCHEMA 1, les conditions des réactions de certaines étapes sont les mêmes. Ainsi, la réduction des étapes 2 (Voie A) et 6 (Voie B) est faite dans les mêmes conditions. De même, l'étape 7 (Voie B) et la réduction du dérivé N-acylé ou l'éthoxycarbonyle dans la réaction d'alkylation indirecte de l'étape 2 (Voie B) se déroulent dans les mêmes conditions. Enfin, l'acylation dans les étapes 3 (Voie A) et 8 (Voie B) est effectuée dans les mêmes conditions.

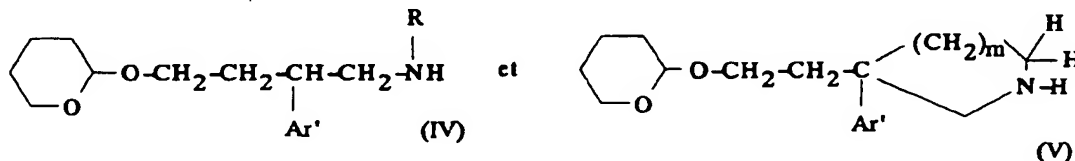
Le procédé de préparation des composés (I) selon l'invention consiste à faire réagir le dérivé (II), préparé par réaction de l'alcool (IV) avec un dérivé YCl, par exemple le chlorure de mésyle ou le chlorure de benzènesulfonyle (étape 9), avec une amine tertiaire de formule (III) selon le SCHEMA 2 ci-dessous.

SCHEMA 2



La résolution des mélanges racémiques (I) permet d'isoler les énantiomères (I*) qui font également partie de l'invention.

Il est cependant préférable d'effectuer le dédoublement des racémiques sur les aminoalcools intermédiaires susceptibles de donner des sels avec des acides optiquement actifs. Les aminoalcools correspondent aux composés (IV) et (V) obtenus selon l'étape 2 (Voie A) et selon l'étape 7 (Voie B) du SCHEMA 1 après déprotection par hydrolyse en milieu acide des composés:



pour lesquels Ar' et R sont tels que définis pour (I) et m représente 1, 2 ou 3.

Les énantiomères sont alors séparés par des méthodes classiques telles que la cristallisation ou la chromatographie haute pression préparative chirale.

La préparation des composés optiquement purs est illustrée dans le SCHEMA 3 ci-après où "*" signifie que l'atome de carbone ainsi marqué est de configuration (+) ou (-) déterminée.

Dans le SCHEMA 3, la dernière étape est indiquée comme effectuée avec l'acide libre. Elle peut être cependant conduite avec un dérivé fonctionnel de celui-ci, qui pourrait comporter une double attaque de la molécule sur le groupe hydroxyle et sur le groupe amino. Dans ce cas il est souhaitable de procéder à une nouvelle protection du groupe hydroxyle, par exemple avec le dihydropyrane pour former le tétrahydropyranyléther.

La préparation des composés (VI*) selon le SCHEMA 3 où R est l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ et où Q est l'hydrogène est décrite dans EP-A-0428434 et EP-A-0474561.

SCHEMA 3

5

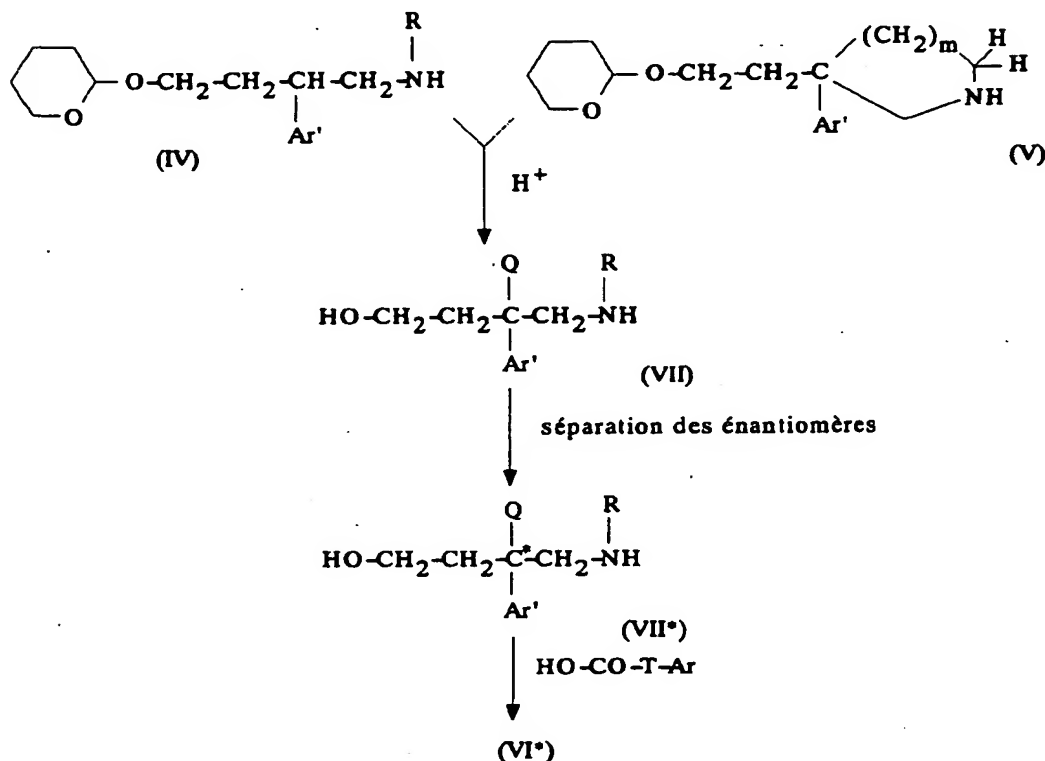
10

15

20

25

30



35

La préparation des composés optiquement purs de formule (VI*) dans laquelle Q et R sont liés et représentent 1,2-éthylène, 1,3-propylène ou 1,4-butylène est effectuée de la même façon.

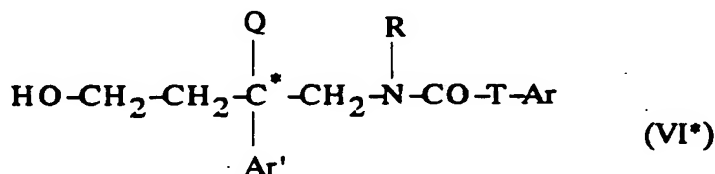
40

Notamment, le composé (VII*) obtenu après séparation des énantiomères de (VII) est couplé avec un acide de formule Ar-T-COOH en présence d'un agent de couplage selon les méthodes habituelles. Comme indiqué ci-dessus, on peut également utiliser un dérivé fonctionnel de cet acide tel que l'acide lui-même, convenablement activé par exemple par le cyclohexylcarbodiimide ou par l'hexafluorophosphate de benzotriazolyl N-oxytrisdiméthylaminophosphonium (BOP), ou bien un des dérivés fonctionnels qui réagissent avec les amines, par exemple un anhydride, un anhydride mixte, le chlorure d'acide ou un ester activé, comme l'ester de para-nitrophényle.

45

Le composé ainsi obtenu, de formule :

50



55

est alors soumis à l'action d'un dérivé YCl selon l'étape 9 du SCHEMA 1 pour conduire au dérivé (II) optiquement pur.

Les produits de formule (I) dans lesquels T représente un groupe hydroxyméthylène, alcoxyméthylène en C₁-C₄ ou alkylidène en C₂-C₆, possèdent deux centres d'asymétrie. Dans ce cas, les diastéréoisomères et les

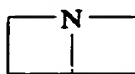
isomères purs peuvent être préparés par réaction de l'aminoalcool optiquement pur et de l'acide HO-CO-T-Ar soit optiquement pur soit racémique et, dans ce dernier cas les diastéréoisomères peuvent être séparées par exemple par chromatographie.

La réaction avec l'amine tertiaire (III) permet la préparation du produit (I) selon l'invention sous forme optiquement pure.

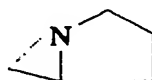
Les amines de formule (III) sont celles décrites dans la littérature.

Parmi ces amines, les préférées sont celles contenant de 5 à 9 atomes de carbone dans le système cyclique et un atome d'azote comme celles citées ci-après :

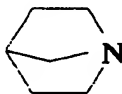
(a') 1-azabicyclo[2.2.0]hexane préparé selon C.A. Grob et al., Helv. Chim. Acta, 1964; (47), 8, 2145-55.



(b') 1-azabicyclo[3.1.0]hexane préparé selon A.L. Logothetis, J. Am. Chem. Soc., 1965, (87), 4, 749-754.



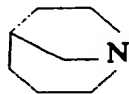
(c') 1-azabicyclo[2.2.1]heptane préparé selon Gassman et al., J. Am. Chem. Soc., 1968, (90), 5, 1355-6.



(d') 1-azabicyclo[2.2.2]octane ou quinuclidine.



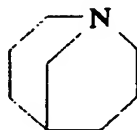
(e') 1-azabicyclo[3.2.1]octane préparé selon B. Thill et al., J. Org. Chem., 1968, (33), 12, 4376-80.



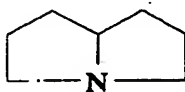
(f') 1-azabicyclo[3.2.2]nonane préparé selon C. Ruggles et al., J. Am. Chem. Soc., 1988, (110), 17, 5692-8.



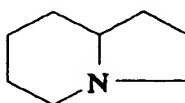
(g') 1-azabicyclo[3.3.1]nonane préparé selon S. Miyano et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1988, 5, 1057-63.



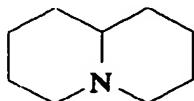
(h') hexahydro 1H-pyrrolizine-4 préparée selon P. Edwards et al., Tetrahedron Letters, 1984, (25), 9, 939-42.



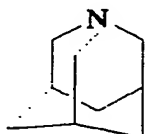
(i') octahydro indolizine-4 préparée selon J. Chastanet et al., J. Org. Chem., 1985, (50), 16, 2910-14.



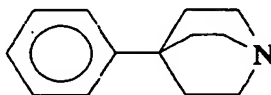
(j') octahydro 2H-quinolizine-5 préparée selon P. Edwards et al., Tetrahedron Letters, 1984, (25), 9, 939-42.



(k') 1-azatricyclo[3.3.1.1.3-7]décane, ou 1-azaadamantane, préparée selon Y. Bubnov et al., J. Organomet. Chem., 1991, 412 (1-2), 1-8.



(l') 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane, ou phényl-4 quinuclidine, préparé selon T. Perrine, J. Org. Chem., 1957, 22, 1484-1489.



Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ou de carbone ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais biochimiques.

Les composés (I) ont montré des propriétés antagonistes de la liaison de la Substance P dans des essais réalisés sur des membranes de cortex de rat et de cellules lymphoblastiques IM9, selon M.A. Cascieri et al., J. Biol. Chem., 1983, 258, 5158-5164 et D.D. Paya et al., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265.

Parmi les composés testés, le chlorure de (+) 1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]-3-pipéridinyl]éthyl]-4-phényl-lazoniabicyclo[2.2.2]octane (Composé 4) s'est révélé être un puissant antagoniste du récepteur NK1 de la Substance P : il inhibe la fixation de la Substance P à son récepteur avec une constante d'inhibition (Ki) comprise entre 10-20 pM dans les différents essais biochimiques réalisés.

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques, dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

Les composés de formule (I) ci-dessus peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Pour leur utilisation comme médicaments, les composés de formule (I) sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I).

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec de liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluorométhane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 2,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

Selon une autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à traiter des troubles physiologiques associés à un excès de tachykinines, notamment de Substance P et toutes les pathologies tachykinine-dépendantes du système respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, immunitaire, cardiovasculaire et du système nerveux central ainsi que la douleur et la migraine.

Par exemple et de manière non limitative:

- douleurs aiguës et chroniques liées par exemple à la migraine, aux douleurs du cancéreux et de l'angineux, aux processus inflammatoires chroniques tels que l'ostéoarthrite et l'arthrite rhumatoïde,
- les inflammations telles que les maladies respiratoires chroniques obstructives, l'asthme, les allergies, les rhinites, l'hypersensibilité par exemple pollens et acariens, arthrites rhumatoïdes, ostéoarthrites, psoriasis, colites ulcéraives, maladie de Crohn, inflammation des intestins (colon irritable), prostatite,

vessie neurologique, cystite, urétrite, néphrite,

- les maladies du système immunitaire liées à la suppression ou à la stimulation des fonctions des cellules immunes par exemple l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn, le diabète, le lupus,
- les maladies du système nerveux central telles que l'anxiété, la dépression, la psychose, la schizophrénie, la manie, la démence, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la drogue-dépendance, le syndrome de Down et la chorée d'Huntington ainsi que les maladies neurodégénératives,
- les maladies du système gastro-intestinal telles que nausées, colon irritable, ulcères gastriques et duodénaux, diarrhées, hypersécrétions,
- les maladies du système cardiovasculaire telles que les aspects vasculaires de la migraine, oedèmes, thrombose, l'angine et les spasmes vasculaires.

La présente invention inclut aussi une méthode pour traiter lesdites affections aux doses indiquées ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les points de fusion des produits, F, ont été mesurés au banc chauffant Koffler.

PREPARATIONS

A. AMINOALCOOLS (VII) et (VII').

PREPARATION I : SCHEMA 1 - Voie A.

(a) α -(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneacétonitrile.

16,5 g d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile sont mis en suspension dans 200 ml de tétrahydrofurane sec. On ajoute goutte à goutte à 20°C, en 30 minutes, une solution de 100 g de 3,4-dichlorophénylacétonitrile dans 500 ml de tétrahydrofurane puis on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange est refroidi à -20°C et on ajoute une solution de 118 g de 1-bromo-2-tétrahydropyranyl-oxyéthane dans 100 ml de tétrahydrofurane, on laisse revenir le mélange à température ambiante et après 2 heures on ajoute une solution de 50 g de chlorure d'ammonium dans 3 litres d'eau. On extrait avec 1,5 litres d'éther, lave avec une solution saturée de NaCl, décante, sèche sur $MgSO_4$, et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 puis acétate d'éthyle 95-5 (v/v). Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide pour fournir 118 g d'une huile.

(b) 2-(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneéthanamine.

118 g du nitrile obtenu précédemment sont mis en solution dans 700 ml d'éthanol absolu. On ajoute 300 ml d'ammoniaque concentrée puis, sous balayage d'azote, on ajoute du nickel de Raney (10 % de la quantité de nitrile de départ). On hydrogène ensuite sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante et pression ordinaire. 16 litres sont absorbés en 4 heures. Le catalyseur est séparé par filtration sur célite, le filtrat est concentré sous vide, le résidu est repris dans une solution saturée de NaCl. Après extraction à l'éther et séchage sur $MgSO_4$, on obtient 112 g d'une huile.

(c) 2-(2-Hydroxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneéthanamine.

81 g du produit obtenu précédemment selon (b) sont dissous dans 38 ml de méthanol. On ajoute 80 ml d'une solution saturée d'éther chlorhydrique en maintenant la température entre 20 et 25°C. On agite pendant 30 minutes à température ambiante, puis concentre à sec. On dissout le résidu dans 250 ml d'eau, lave deux fois à l'éther, alcalinise avec une solution de NaOH, extrait au CH_2Cl_2 . Après séchage sur $MgSO_4$, on concentre à sec, reprend dans 800 ml d'éther isopropylique, sépare un insoluble par filtration sur Célite, concentre sous vide à environ 300 ml, amorce avec des cristaux d'aminoolcool, agite pendant une nuit. On filtre, rince à l'éther isopropylique puis au n-pentane. On obtient 30,2 g du produit attendu. F = 90-91°C.

(d) 2-(2-Hydroxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneéthanamine (+).

A une solution bouillante de 29 g d'acide D (-) tartrique dans 800 ml de méthanol, on ajoute une solution de 44,7 g de produit obtenu selon l'étape (c) précédente dans 300 ml de méthanol. On laisse revenir à température ambiante et agite pendant 4 heures. On filtre, rince à l'éthanol puis à l'éther. On obtient 34,1 g de tartrate. On recristallise dans 1,75 l de méthanol pour obtenir 26,6 g de tartrate.

$[\alpha]_D^{25} = -4,2^\circ$ (c = 1, dans H_2O)

Le tartrate est repris dans 120 ml d'eau. On alcalinise avec une solution de NaOH, extrait deux fois au CH_2Cl_2 , sèche sur $MgSO_4$, concentre à sec. On reprend dans un peu d'éther isopropylique, ajoute du n-pentane, filtre pour obtenir 15,4 g de produit. F = 79-80°C.

$[\alpha]_D^{25} = +9,4^\circ$ (c = 1, dans le CH_3OH)

(e) Chlorhydrate de N-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneéthanamine (+)

(e1) N-[4-(2-Hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]carbamate d'éthyle.

15 g de produit obtenu selon l'étape (d) précédente sont dissous dans 200 ml de CH_2Cl_2 . On ajoute 9,9 ml de triéthylamine. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte à cette température une solution de 6,3 ml de chloroformate d'éthyle dans 30 ml de CH_2Cl_2 . Après 15 minutes, on lave à l'eau puis avec

une solution d'HCl dilué, puis avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Après séchage sur MgSO_4 , on concentre à sec pour obtenir 20 g de produit sous forme d'huile.

(e2) Réduction du groupe éthoxycarbonyl en groupe méthyle.

A 5,1 g d'hydru de lithium/aluminium en suspension dans 60 ml de THF anhydre, on ajoute une solution de 20 g de produit obtenu selon l'étape (e1) précédente dans 150 ml de THF anhydre. On chauffe à reflux pendant 1 heure. On hydrolyse avec 20 ml d'eau, filtre le minéral, concentre à sec. L'huile obtenue est dissoute dans 100 ml d'acétone. On ajoute de l'éther saturé d'acide chlorhydrique jusqu'à $\text{pH} = 1$, puis de l'éther jusqu'au trouble. On agite pendant 1 heure, on filtre les cristaux, rince avec un peu d'acétone, puis d'éther pour obtenir 11 g de chlorhydrate de N-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneéthanamine. $F = 129^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{25} = +8,4^\circ$ ($c = 1$, dans le CH_3OH)

(f) Chlorhydrate de N-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneéthanamine (-).

En procédant comme précédemment à partir de l'acide L (+) tartrique on obtient, l'énantiomère (-). $F = 129^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = -8,4^\circ$ ($c = 1$, dans le CH_3OH)

PREPARATION II : SCHEMA 1 - Voie, B. m = 1.

(a) 3,4-Dichloro- α -(2-tétrahydropyranyloxyéthyl)benzèneacétonitrile.

20 g d'hydru de sodium à 55-60 % dans l'huile sont mis en suspension dans 200 ml de tétrahydrofurane sec. On ajoute goutte à goutte à 20°C , en 30 minutes, une solution de 85 g de 3,4-dichlorophénylacétonitrile dans 500 ml de tétrahydrofurane puis on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 2 heures. Au mélange ainsi obtenu, refroidi à -20°C , on ajoute une solution de 98 g de 2-bromoéthoxytétrahydropyrane dans 100 ml de tétrahydrofurane, on laisse revénir le mélange à température ambiante et après 2 heures on ajoute une solution de 50 g de chlorure d'ammonium dans 3 litres d'eau. On extrait avec 1,5 litres d'éther éthylique, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, décante, sèche sur MgSO_4 et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant : dichlorométhane. Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide pour fournir 83,6 g d'une huile.

(b) β -Tétrahydropyranyloxyéthyl- β -cyano- β -(3,4-dichlorophényl)propionate d'éthyle.

21 g du nitrile préparé précédemment selon (a) sont mis en solution dans 100 ml de tétrahydrofurane, puis on ajoute goutte à goutte et à température ambiante une solution de 0,067 mole de diisopropylamide de lithium dans 100 ml de tétrahydrofurane et agite le mélange réactionnel pendant une heure à température ambiante. On ajoute alors 12 g de bromoacétate d'éthyle et chauffe à 50°C pendant deux heures. Le mélange est refroidi et on le verse dans une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther éthylique, lave à l'eau, sépare la phase étherée par décantation, la sèche sur Na_2SO_4 et concentre sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 100/1 (v/v). La concentration des fractions pures fournit 13 g du composé attendu.

(c) 4-(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)-4-(3,4-dichlorophényl)-2-pyrrolidone.

13 g du composé préparé précédemment sont mis en solution dans 250 ml d'éthanol et 40 ml d'ammoniac et sont hydrogénés à température ambiante et pression atmosphérique en présence de nickel de Raney. Lorsque le volume théorique d'hydrogène est absorbé, on filtre le mélange sur célite et on concentre le filtrat sous vide. Le résidu est repris dans l'eau, extrait à l'éther éthylique, puis on lave la phase étherée à l'eau, la sèche sur MgSO_4 et concentre sous vide. On obtient ainsi 8,6 g du produit attendu.

(d) 3-(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)pyrrolidine.

3,9 g de 4-(2-tétrahydropyranyloxyéthyl)-4-(3,4-dichlorophényl)-2-pyrrolidone préparés précédemment sont mis en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane et on ajoute la solution à une suspension de 0,9 g d'hydru de lithium aluminium dans 5 ml de tétrahydrofurane chauffée à 60°C . Le mélange réactionnel est chauffé pendant une heure à 60°C puis refroidi. On ajoute 1 ml d'eau, 1 ml d'hydroxyde de sodium 4N et 3 ml d'eau. On sépare le minéral par filtration et concentre le filtrat sous vide. Le résidu est repris dans l'éther éthylique, séché sur MgSO_4 et concentré sous vide pour fournir 3,4 g du produit attendu.

(e) 3-(2-Hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)pyrrolidine.

A 3,4 g de 3-tétrahydropyranyloxyéthyl-3-(3,4-dichlorophényl)pyrrolidine en solution dans 20 ml de méthanol on ajoute de l'éther chlorhydrique jusqu'à $\text{pH} = 1$. On agite une demi-heure à température am-

biante, concentre à sec, reprend le résidu à l'eau, basifie avec une solution d'hydroxyde de sodium, extrait au dichlorométhane, lave avec une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. On obtient une huile. On reprend par 20 ml d'un mélange éther isopropylique/éther 50/50 (v/v). On agite, filtre, lave à l'éther éthylique et sèche sous vide sur P_2O_5 . On isole 2,6 g du produit attendu.

PREPARATION III : SCHEMA 1 - Voie B, m = 2.

(a) γ -(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)- γ -cyano- γ -(3,4-dichlorophényl)butanoate d'éthyle.

21 g du nitrile préparé selon l'étape (a) précédente sont mis en solution dans 100 ml de tétrahydrofurane, puis on ajoute goutte à goutte et à température ambiante une solution de 0,067 mole de diisopropylamidure de lithium dans 100 ml de tétrahydrofurane et agite le mélange réactionnel pendant une heure à température ambiante. On ajoute alors 12 g de bromopropionate d'éthyle et chauffe à 50°C pendant deux heures. Le mélange est refroidi et on le verse dans une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther, lave à l'eau, sépare la phase étherée par décantation, la sèche sur Na_2SO_4 et concentre sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 100/1 (v/v). La concentration des fractions pures fournit 13 g du composé attendu.

(b) 5-(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)-5-(3,4-dichlorophényl)-2-pipéridinone.

13 g du composé préparé précédemment sont mis en solution dans 250 ml d'éthanol et 40 ml d'ammoniac et sont hydrogénés à température ambiante et pression atmosphérique en présence de nickel de Raney. Lorsque le volume théorique d'hydrogène est absorbé, on filtre le mélange sur célite et on concentre le filtrat sous vide. Le résidu est repris dans l'eau, extrait à l'éther, puis on lave la phase étherée à l'eau, la sèche sur MgSO_4 et concentre sous vide. On obtient ainsi 9 g du produit attendu.

(c) 3-(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine.

3,9 g de 5-(2-tétrahydropyranyloxyéthyl)-5-(3,4-dichlorophényl)pipéridinone préparés précédemment sont mis en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane et on ajoute la solution à une suspension de 0,9 g d'hydrure de lithium aluminium dans 5 ml de tétrahydrofurane chauffée à 60°C. Le mélange réactionnel est chauffé pendant une heure à 60°C puis refroidi. On ajoute 1 ml d'eau, 1 ml d'hydroxyde de sodium 4N et 3 ml d'eau. On élimine la partie insoluble par filtration et concentre le filtrat sous vide. Le résidu est repris dans l'éther éthylique, séché sur MgSO_4 et concentré sous vide pour fournir 3,4 g du produit attendu.

(d) 3-(2-Hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine.

A 55 g de 3-(2-tétrahydropyranyloxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine en solution dans 200 ml de méthanol on ajoute de l'éther saturée d'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 1. On agite le mélange pendant 30 minutes à température ambiante, concentre à sec, reprend le résidu à l'eau, alcalinise avec une solution de NaOH, extrait au CH_2Cl_2 , lave avec une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. On obtient une huile. On reprend par 200 ml d'un mélange éther isopropylique/éther 50/50 (v/v) On agite, filtre, lave à l'éther éthylique et sèche sous vide sur P_2O_5 et obtient 45 g du produit attendu. F = 122°C.

(e) 3-(2-Hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine (+).

A 43 g de produit obtenu précédemment en solution au reflux dans 250 ml d'éthanol 100°, on ajoute 23,54 g d'acide L (+) tartrique en solution dans 750 ml d'éthanol 100°. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant une demi-heure, laisse revenir à température ambiante, on filtre les cristaux obtenus, lave à l'éthanol 100° et sèche sous vide à 50°C sur P_2O_5 et obtient 31 g de tartrate qui est recristallisé par mise en solution dans 540 ml d'éthanol 100°, filtration, lavage à l'éther éthylique et séchage sous vide sur P_2O_5 et obtient ainsi 25 g de tartrate.

$[\alpha]_D^{20} = + 8,5^\circ$ (c = 1, dans H_2O)

Ce tartrate est ensuite repris dans l'eau, on neutralise avec une solution de NaOH, extrait au CH_2Cl_2 , lave à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. On reprend l'huile dans un mélange éther éthylique/éther isopropylique, filtre les cristaux, lave à l'éther éthylique et sèche sous vide à 50°C et obtient 13,5 g de base. F = 138°C

$[\alpha]_D^{20} = + 8,2^\circ$ (c = 1, dans CH_3OH)

(f) 3-(2-Hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)pipéridine (-).

En procédant comme précédemment à partir de l'acide D (-) tartrique on obtient, l'énantiomère (-). F = 139°C.

$[\alpha]_D^{20} = - 8,4^\circ$ (c = 1, CH_3OH)

PREPARATION IV : SCHEMA 1 - Voie B, m = 3.

(a) δ -(3-Tétrahydropyranyloxyéthyl)- δ -cyano- δ -(3,4-dichlorophényl)pentanoate d'éthyle.

A 36 g de 3,4-dichloro- α -[(2-tétrahydropyranyloxy)éthyl]benzèneacétonitrile préparé selon la PREPARATION II (a) précédente, en solution dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute par petites portions 4,6 g de NaH à 60 %. On agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à température ambiante, refroidit à 0°C puis on ajoute 22,4 g de 4-bromobutyrate d'éthyle dans 40 ml de diméthylformamide. On agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à température ambiante, on verse sur l'eau, extrait à l'éther, lave avec une solution saturée NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et concentre sous vide. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice, éluant : toluène. On obtient ainsi 24 g du produit attendu.

(b) 6-(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)-6-(3,4-dichlorophényl)périhydro-2-azépinone.

8 g de produit précédemment obtenu sont hydrogénés à pression atmosphérique et température ambiante en présence de nickel de Raney en solution, dans 120 ml d'éthanol. Quand le volume théorique d'hydrogène est consommé on filtre le catalyseur et concentre sous vide. L'huile obtenue est ensuite reprise dans 20 ml de xylène et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 48 heures. On évapore et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice, éluant : CH₂Cl₂/CH₃OH 100/1 (v/v). On obtient ainsi 4 g du produit attendu sous forme d'une huile.

(c) 3-(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)périhydroazépine.

A partir de 2 g de produit précédemment obtenu, de 0,49 g d'hydruure de lithium aluminium et en procédant selon la préparation précédente, étape (d), on obtient 1,7 g de produit attendu sous forme d'huile.

(d) 3-(2-Hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)périhydroazépine.

A partir de 1,7 g du produit obtenu précédemment et en procédant selon la préparation précédente, étape (e) on obtient 1,3 g du produit attendu.

B. ACIDES PHENYLACETIQUES SUBSTITUES.

B1. ACIDE 3-ISOPROPOXYPHENYLACETIQUE.

PREPARATION V. 1.

L'acide 3-isopropoxyphénylacétique n'est pas connu dans la littérature mais peut être préparé selon des méthodes bien connues pour la préparation d'acides alcoxyphénylacétiques.

(a) 3-Hydroxyphénylacétate d'éthyle.

55 g d'acide 3-hydroxyphénylacétique en solution dans 400 ml d'éthanol 100 sont chauffés à reflux pendant une nuit en présence de quelques gouttes d'H₂SO₄ concentré. On évapore à sec, reprend à l'éther éthylique, lave à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Après séchage sur MgSO₄, puis évaporation on obtient 58 g d'une huile.

(b) 3-Isopropoxyphénylacétate d'éthyle.

58 g du produit obtenu précédemment, 88 g de K₂CO₃ et 108 g de 2-iodopropane, en solution dans 300 ml de DMF, sont chauffés à 80-100°C pendant 8 heures. On évapore le DMF sous vide, reprend à l'acétate d'éthyle et lave avec une solution aqueuse à 10 % de K₂CO₃. Après séchage sur MgSO₄ puis évaporation, on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice, éluant : CH₂Cl₂. On obtient ainsi 61 g d'une huile.

(c) Acide 3-isopropoxyphénylacétique.

31 g de produit obtenu précédemment et 20 g de NaOH en solution dans 400 ml d'éthanol, sont chauffés à reflux pendant 2 heures. On évapore à sec, reprend à l'eau et acidifie avec de l'HCl concentré. On extrait à l'éther éthylique, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et concentre à sec pour obtenir 27 g de l'acide attendu. F = 33-35°C.

B2. ACIDE 2-iodo-5-ISOPROPOXYPHENYLACETIQUE.

PREPARATION V. 2.

L'acide 2-iodo-5-isopropoxyphénylacétique n'est pas connu dans la littérature mais peut être préparé par des méthodes connues par exemple selon R.E. Counsel et al., J. Med. Chem., 1973, 16, 6, 684-687 en remplaçant le chlorure de benzyle par le 2-iodopropane.

15 g de 2-iodo-5-isopropoxyphénylacétonitrile ainsi préparés sont mis en solution dans 160 ml d'éthanol en présence de 18 g de KOH puis on chauffe le mélange à reflux pendant deux heures. On concentre sous vide,

reprend le résidu dans l'eau, puis successivement lave à l'éther éthylique, acidifie la phase aqueuse par addition d'HCl jusqu'à pH = 1, extrait à l'éther éthylique, lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et filtre. On concentre sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice ; éluant : CH₂Cl₂-CH₃OH 100-2 (v/v). On obtient après concentration des fractions pures, 8 g de l'acide attendu sous forme d'huile. Spectre de RMN (200 MHz) : 1,2 ppm - 2CH₃ ; 3,5 ppm - 1CH₂ ; 4,6 ppm - 1CH ; 6,6 ppm - 1H aromatique ; 6,9 ppm - 1H aromatique ; 7,6 ppm - 1H aromatique.

C. DERIVES ACYLES (VI) ET DERIVES SULFONYLOXY (II).

10 PREPARATION VI : SCHEMA 1 - Voie B, m = 1.

(a) 3-(2-Hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-isopropoxyphényl)acétylpyrrolidine

A 1,9 g d'acide 3-isopropoxyphénylacétique en solution dans 50 ml de CH₂Cl₂ on ajoute 2,25 ml de triéthylamine puis 2,6 g de 3-(2-hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-pyrrolidine préparée précédemment. Le mélange est refroidi à 0°C puis on ajoute 4,42 g de BOP et laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante. Après 30 minutes, le mélange est concentré sous vide, le résidu est repris dans l'éther éthylique et on lave successivement à l'eau, avec une solution de NaOH diluée, avec une solution saturée de NaCl, avec une solution de HCl diluée, avec une solution saturée de NaCl et avec une solution de NaHCO₃. La phase étherée est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour fournir 3,6 g du produit attendu.

(b) 3-(2-Méthanesulfonyloxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-1-(3-isopropoxyphényl)-acétylpyrrolidine.

2,2 g du produit préparé précédemment sont mis en solution dans 50 ml de CH₂Cl₂ et on refroidit à 0°C. On ajoute 1,5 g de triéthylamine puis, goutte à goutte, 0,57 g de chlorure de méthanesulfonyle. Le mélange réactionnel est laissé 15 minutes à 0°C puis on concentre sous vide, reprend le résidu dans l'éther, lave à l'eau, sèche la phase étherée sur MgSO₄, filtre et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant, heptane/acétate d'éthyle 50/50 (v/v) jusqu'à acétate d'éthyle pur. Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide puis le résidu concrétisé dans un mélange éther éthylique/éther isopropylique pour fournir 2,5 g du produit attendu.

30 PREPARATION VII : SCHEMA 1 - Voie B, m = 2.

(a) 3-(2-Hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]-pipéridine optiquement pur.

A 16 g d'acide 3-isopropoxyphénylacétique en solution dans 500 ml de CH₂Cl₂ on ajoute 22,5 ml de triéthylamine puis 22 g de 3-(2-hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl) pipéridine (-) préparé précédemment selon la PREPARATION III (f). Le mélange est refroidi à 0°C puis on ajoute 42,6 g de BOP et laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante. Après 30 minutes, le mélange est concentré sous vide, le résidu est repris dans l'éther et on lave successivement à l'eau, avec une solution de NaOH diluée, avec une solution saturée de NaCl, avec une solution de HCl diluée, avec une solution saturée de NaCl et avec une solution de NaHCO₃. La phase étherée est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour fournir 36 g de produit optiquement pur.

(b) 3-(2-Méthanesulfonyloxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)-acétyl]pipéridine (+).

36 g du produit préparé précédemment sont mis en solution dans 500 ml de CH₂Cl₂ et on refroidit à 0°C. On ajoute 11,5 ml de triéthylamine puis, goutte à goutte, 6,3 ml de chlorure de méthanesulfonyle. Le mélange réactionnel est laissé 15 minutes à 0°C puis on concentre sous vide, reprend le résidu dans l'éther, lave à l'eau, sèche la phase étherée sur MgSO₄, filtre et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant, heptane/acétate d'éthyle 50/50 (v/v) jusqu'à acétate d'éthyle pur. Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide puis le résidu est concrétisé dans un mélange éther éthylique/éther isopropylique pour fournir 37,5 g du produit attendu. F = 72°C

$$[\alpha]_D^{20} = + 25,7^\circ \text{ (c = 1, dans CHCl}_3\text{)}$$

(c) 3-(2-Benzènesulfonyloxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)-acétyl]pipéridine.

A 11,3 g du produit préparé précédemment selon la PREPARATION VII (a) en solution dans 160 ml de CH₂Cl₂ et refroidis à 0°C on ajoute 4,6 ml de triéthylamine puis goutte à goutte 4,3 ml de chlorure de benzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est maintenu pendant 18 heures à température ambiante puis successivement traité par 100 ml HCl, 100 ml Na₂CO₃ 10 %, 100 ml d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice ; éluant : cyclohexane/AcOEt 80-20 (v/v). Les fractions de produit pur sont concentrées pour fournir 8,4 g du produit attendu.

PREPARATION VIII : SCHEMA 1 - Voie B, m = 3.

(a) 3-(2-Hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]péri-hydroazépine.

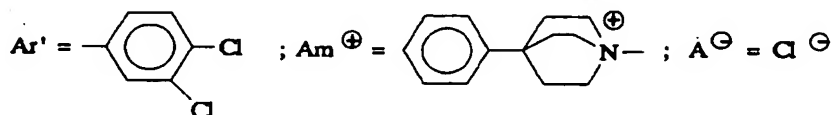
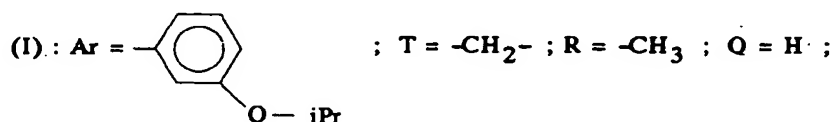
A 0,76 g d'acide 3-isopropoxyphénylacétique en solution dans 50 ml de CH_2Cl_2 on ajoute 1,2 g de triéthylamine puis 1,15 g de 3-(2-hydroxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl) azépine préparée précédemment. Le mélange est refroidi à 0°C puis on ajoute 1,77 g de BOP et laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante. Après 30 minutes, le mélange est concentré sous vide, le résidu est repris dans l'éther éthylique et on lave successivement à l'eau, avec une solution de NaOH diluée, avec une solution saturée de NaCl, avec une solution de HCl diluée, avec une solution saturée de NaCl et avec une solution de NaHCO_3 . La phase étherée est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide pour fournir 1,8 g.

(b) 3-(2-Méthanefonyloxyéthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)-acétyl]périhydroazépine.

1,8 g du produit préparé précédemment sont mis en solution dans 50 ml de CH_2Cl_2 et on refroidit à 0°C . On ajoute 0,38 g de triéthylamine puis, goutte à goutte, 0,44 g de chlorure de méthanesulfonyle. Le mélange réactionnel est laissé 15 minutes à 0°C puis on concentre sous vide, reprend le résidu dans l'éther éthylique, lave à l'eau, sèche la phase étherée sur MgSO_4 , filtre et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant, heptane/acétate d'éthyle 50/50 (v/v) jusqu'à acétate d'éthyle pur.

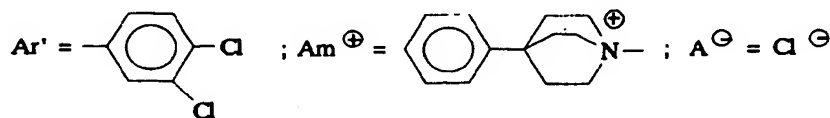
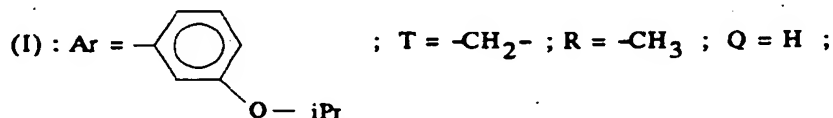
Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide puis le résidu concrétisé dans un mélange éther éthylique/éther isopropylique pour fournir 2 g du produit attendu.

EXEMPLE 1



0,75 g de 4-phénylquinuclidine, synthétisé selon T. Perrine, J. Org. Chem., 1957, 22, 1484-1489, et 1 g de N-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-méthanefonyloxybutyl]-N-méthyl-(3-isopropoxyphényl)carboxamide préparé selon EP-A-0428434 sont mis en solution dans 5 ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures puis concentré sous vide. Le résidu est repris dans le CH_2Cl_2 , puis successivement, on lave avec une solution HCl 2N, lave avec une solution saturée NaCl, sèche la phase organique sur MgSO_4 , filtre et concentre sous vide. Le résidu est concrétisé dans l'éther éthylique. On obtient ainsi 0,39 g de chlorure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-3-isopropoxyphénylacétylamino)butyl]-4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane (Composé 1). $F = 98-100^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 2

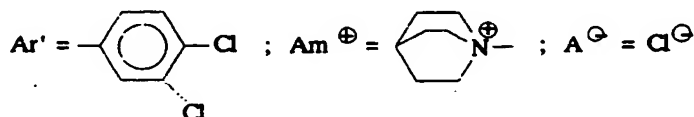
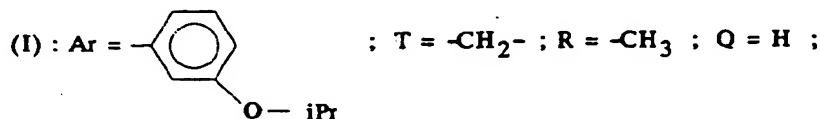


En procédant selon l'Exemple 1 et en utilisant comme produit de départ le dérivé optiquement pur, (-)-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-méthanefonyloxybutyl]-N-méthyl-(3-isopropoxyphényl)carboxamide préparé se-

Ion EP-A-428434 on obtient le dérivé du chlorure de (-) 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-3-isopropoxyphényl)acétyl-amino]butyl]-4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane (Composé 2), optiquement pur. F = 97-99°C.

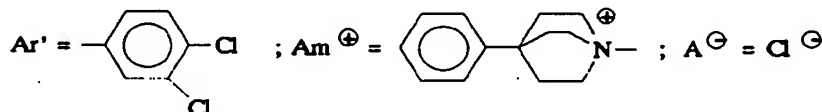
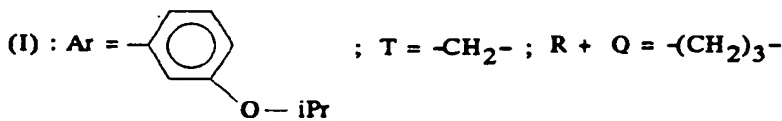
$$[\alpha]_D^{20} = -47,2^\circ \text{ (c = 1, dans CH}_3\text{OH)}$$

EXEMPLE 3



En procédant selon l'Exemple 1 et en utilisant la quinuclidine comme amine tertiaire, on obtient le chlorure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-3-isopropoxyphényl-acétyl-amino)butyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane (Composé 3). F = 68-70°C.

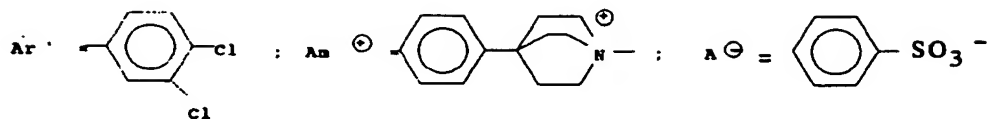
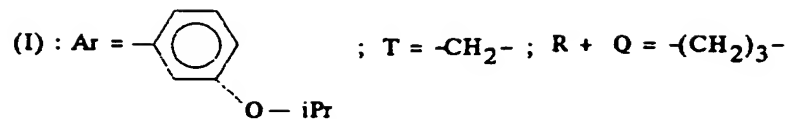
EXEMPLE 4



2,25 g de 4-phénylquinuclidine et 3,17 g du mésylate préparé selon la PREPARATION VII (b) sont mis en solution dans 30 ml d'acétonitrile et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 10 heures. On concentre le mélange sous vide, reprend le résidu dans le CH₂Cl₂ et lave successivement avec une solution HCl 3N, puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu précipite dans un mélange acétone/éther pour fournir 2,8 g du chlorure de (+) 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]-3-pipéridinyl]éthyl]-4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane optiquement pur (Composé 4). F = 132°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +16,3^\circ \text{ (c = 1, dans CH}_3\text{OH)}$$

EXEMPLE 5

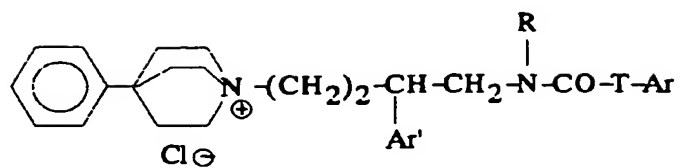


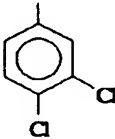
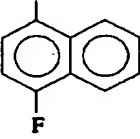
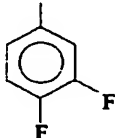
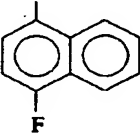
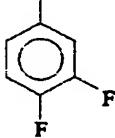
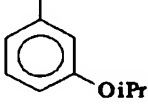
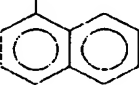
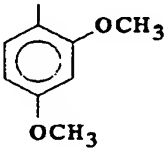
2,65 g de 4-phénylquinuclidine et 8,3 g du benzènesulfonate préparé selon la PREPARATION VII (c) sont mis en solution dans 40 ml d'acétonitrile et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 6 heures. On concentre le mélange sous vide, reprend le résidu dans le CH₂Cl₂ et lave successivement avec une solution aqueuse d'acide benzènesulfonique à 1 % puis à l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu précipite dans l'éther isopropylique pour fournir 8 g de benzènesulfonate de (+) 1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]-3-pipéridinyl]éthyl]-4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane optiquement pur (Composé 5). F = 195,5°C.

$[\alpha]_D^{20} = -50,7^\circ$ (c = 1, dans CH₃OH)

En procédant selon les EXEMPLES 1 à 5 on prépare les composés 6 à 12 décrits dans les TABLEAUX I et II ci-après.

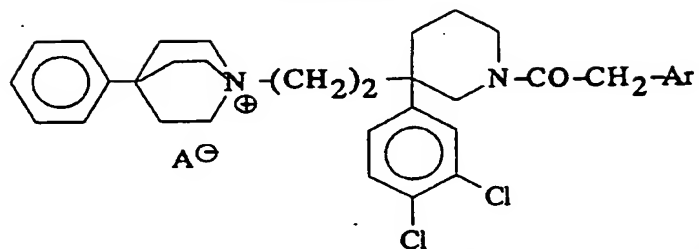
TABLEAU I



Exemple n°	Ar'	R	T	Ar	F ; en °C et/ou [α] _D [*]
6		CH ₃	-		150 -57,9°
7		CH ₃	-		178
8		CH ₃	-CH ₂ -		97
9		H	-		104-106

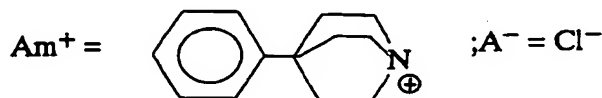
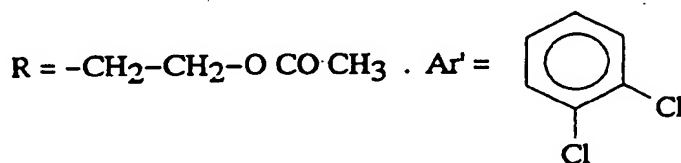
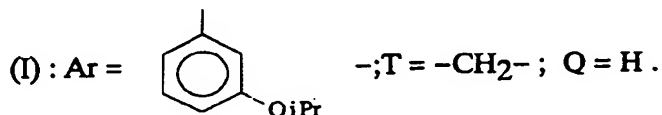
* Les pouvoirs rotatoires, [α]_D, ont été mesurés à 20°C, c=1 dans CH₃OH.

TABLEAU II



Exemple n°	Ar	A [⊖]	F; °C et/ou [α] _D
10		Cl [⊖]	125 ; -16,0°
11		Br [⊖]	196-198
12		Cl [⊖]	156-160 +11,0°

EXEMPLE 13



Etape 1

8,2 g de chlorure d'éthylloxalyle sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 19 g de 2-(2-tétrahydropyranyloxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneéthanamine (obtenus selon la PREPARATION (I) - Etape (b)) et de 7 g de triéthylamine. On agite le mélange réactionnel pendant une heure à température ambiante et concentre sous vide. Le résidu est repris dans l'éther éthylique, puis successivement on lave à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant : CH₂Cl₂ / CH₃OH 100/1 (v/v) et on obtient 16 g de N-éthylloxalyle-2-(2-tétrahydropyranyloxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneéthanamine

Etape 2

16 g du produit obtenu précédemment sont mis en solution dans 40 ml de THF et ajoutés goutte à goutte à une suspension de 1,7 g de LiAlH_4 dans 5 ml de THF à 50°C. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures, puis refroidi, hydrolysé, filtré et concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant CH_2Cl_2 / CH_3OH 100/5 (v/v). On obtient 14 g de N-(2-hydroxyéthyl)-2-(2-tétrahydropyranyloxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneéthanamine sous forme d'une huile.

Etape 3

3,55 g de BOP sont ajoutés à 0°C à une solution de 2,4 g du produit préparé précédemment, 1,1 g de triéthylamine et 1,3 g d'acide 3-isopropoxyphénylacétique dans 60 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à 0°C puis successivement concentré sous vide, repris à l'AcOEt, lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 et concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 / CH_3OH 100/3 (v/v) pour fournir 2,2 g de N-(2-hydroxyéthyl)-N-3-isopropoxyphénylacétyle-2-(2-tétrahydropyranyloxyéthyl)-3,4-dichlorobenzèneéthanamine sous forme d'une huile.

Etape 4

0,41 g de chlorure d'acétyle sont ajoutés à une solution de 2,2 g du produit obtenu précédemment dans 10 ml de CH_2Cl_2 en présence de 0,56 g de triéthylamine dans le CH_2Cl_2 . On agite le mélange réactionnel pendant une heure puis successivement concentre sous vide, lave à l'éther éthylique, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et concentre sous vide pour obtenir 2 g de N-(2-acétoxyéthyl)-N-3-isopropoxyphénylacétyle-2-(2-tétrahydropyranyloxyéthyl)-3,4-dichlorobenzène-éthanamine sous forme d'une huile.

Etape 5

2 g de l'huile obtenue précédemment sont mis en solution dans 20 ml de méthanol saturé d'HCl et on agite le mélange pendant une heure à température ambiante. On concentre sous vide, reprend le résidu dans l'AcOEt, lave à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et chromatographie le résidu un gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 / CH_3OH 100/3 (v/v) pour obtenir 1,2 g de N-(2-acétoxyéthyl)-N-(3-isopropoxyphénylacétyl)-2-hydroxyéthyl-3,4-dichloro-benzèneéthanamine sous forme d'huile.

Etape 6

0,5 g du produit préparé précédemment sont mis en solution dans 10 ml de CH_2Cl_2 en présence de 0,11 g de triéthylamine. On ajoute 0,125 g de chlorure de mésyle et agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à température ambiante. On concentre sous vide puis le résidu est successivement repris dans l'AcOEt, lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 concentré sous vide pour fournir 0,5 g de N-(2-acétoxyéthyl)-N-(3-isopropoxyphénylacétyl)-2-mésyloxyéthyl-3,4-dichlorobenzèneéthanamine sous forme d'huile.

Etape 7

0,50 g du produit préparé précédemment et 0,25 g de 4-phénylquinuclidine sont mis en solution dans 1 ml de diméthylformamide et on chauffe le mélange réactionnel à 80°C pendant deux heures. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau puis successivement on extrait à l'AcOEt, lave à l'eau, lave avec une solution saturée de NaCl, concentre sous vide et chromatographie le résidu sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 / CH_3OH 100/5 (v/v). Les fractions pures sont concentrées sous vide, le résidu est repris dans CH_2Cl_2 et précipite par addition d'éther éthylique pour fournir 0,45 g de chlorure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-(2-acétoxyéthyl)-3-isopropoxyphénylacétylamino)butyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2] octane (Composé 13). F = 90 - 92°C.

EXEMPLE 14

Comprimé comprenant :	
Composé 4	250 mg
Lactose	80 mg
Polyvidone réticulée	20 mg
Méthylhydroxypropylcellulose	10 mg
Huile de ricin hydrogénée	40 mg

EXEMPLE 15

Comprimé entérique comprenant :

Comprimé :

Composé 4	250 mg
Hydroxypropylcellulose	6 mg
Lactose	62 mg
Cellulose microcristalline	60 mg
Carboxyméthylamidon	12 mg
Polyéthylèneglycol 6000	10 mg

Enrobage :

Endraget L 100	1 mg
Phtalate de dibutyle	1 mg
Alcool isopropylique (éaporé)	28 mg

EXEMPLE 16

Solution buvable comprenant :	
Composé 4	100 mg
Alcool éthylique	100 mg
Propylèneglycol	50 mg
Polyvidone excipient	20 mg
Glycérine	50 mg
Arôme artificiel	2,5 mg
Eau purifié q.s.p.	1,0 mg

EXEMPLE 17

Suspension injectable contenant :	
Composé 4	50 mg
Polysorbate 80	1,5 mg
Polyoxyéthylèneglycol	20 mg
Parahydroxybenzoate de méthyle et propyle	1,5 mg
Sorbitol	30 mg
Polyvidone excipient	10 mg
Eau pour préparation injectable q.s.p.	1 mg

EXEMPLE 18

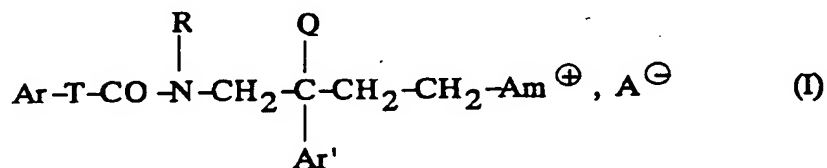
Gélule comprenant :	
Composé 4	de 2,5 à 250 mg
Amidon de maïs modifié	50 mg
Talc	25 mg
Silice colloïdal anhydre	1 mg
Acide stéarique	10 mg
Lactose q.s.à	100 mg
Gélule	

EXEMPLE 19

Suppositoire comprenant :	
Composé 4	150 mg
Glycérides semi synthétiques solides q.s.p.	

Revendications

1. Amide basique quaternaire de formule :

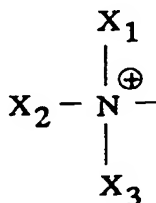


dans laquelle

- Ar représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement

substitué ;

- T représente une liaison directe, un groupe hydroxyméthylène, un groupe alcoxyméthylène dont le groupe alcoxy est en C₁-C₄ ou un groupe alkylène en C₁-C₅ ;
- Ar' représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un des substituants choisis parmi : un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de fluor, un trifluorométhyle, un alcoxy en C₁-C₄, un alkyle en C₁-C₄, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiénylène ; un benzothiénylène ; un naphtylène ou un indolyène ;
- R représente l'hydrogène ; un alkyle en C₁-C₄ ; un ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkyle ; ou un ω-(C₂-C₄)alkanoyloxy(C₂-C₄)alkyle ;
- Q représente l'hydrogène ;
- ou bien Q et R, ensemble, forment un groupe 1,2-éthylène, 1,3-propylène ou 1,4-butylène ;
- Am[•] représente le radical

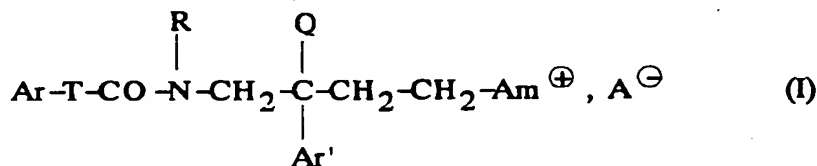


dans lequel X₁, X₂, X₃, ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, forment un système azabicyclique ou azatricyclique éventuellement substitué par un groupe phényle ou benzyle ;

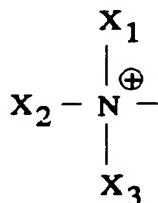
- A[•] est un anion pharmaceutiquement acceptable.

2. Amide basique quaternaire de formule (I) dans laquelle le radical représenté par Am[•] contient de 5 à 9 atomes de carbone dans son système azabicyclique ou azatricyclique.

3. Amide basique quaternaire selon la revendication 1 ou 2 de formule :



dans laquelle Ar, T, Ar', R et Q sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce que Am[•] représente un radical



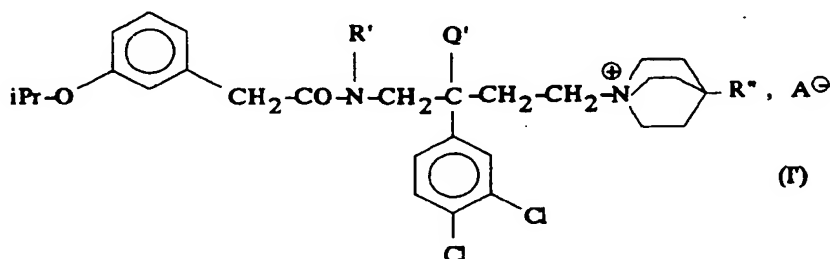
dans la formule (I) et est le résidu d'un système azabicyclique ou azatricyclique choisi parmi :

- (a) 1-azoniabicyclo[3.2.0]hexane
- (b) 1-azoniabicyclo[3.1.0]hexane
- (c) 1-azoniabicyclo[2.2.1]heptane
- (d) 1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
- (e) 1-azoniabicyclo[3.2.1]octane
- (f) 1-azoniabicyclo[3.2.2]nonane

- (g) 1-azoniabicyclo[3.3.1]nonane
 (h) hexahydro 1H-pyrrolizinium-4
 (i) octahydro indolizinium-4
 (j) octahydro 2H-quinolizinium-5
 (k) 1-azoniatricyclo[3.3.1.1.3.7]décane
 (l) 4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane ;
 et A^{\ominus} est un anion pharmaceutiquement acceptable.

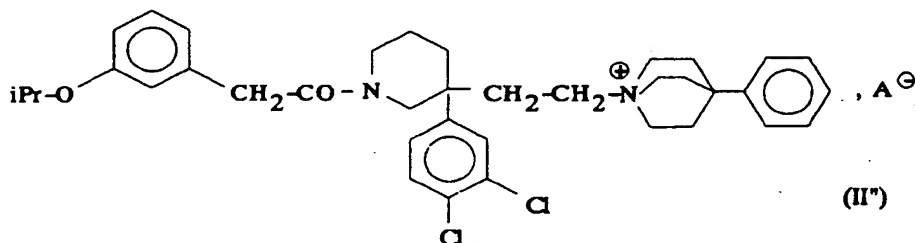
4. Amide basique quaternaire de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans laquelle T, R, Ar' et Q sont tels que définis pour (I) et Am^{\oplus} représente un radical 1-azoniabicyclo[2.2.2]octane ou 4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, Ar représente un phényle substitué par un alcoxy en C₁-C₄ et A^{\ominus} est un anion pharmaceutiquement acceptable.

5. Amide basique quaternaire de formule :



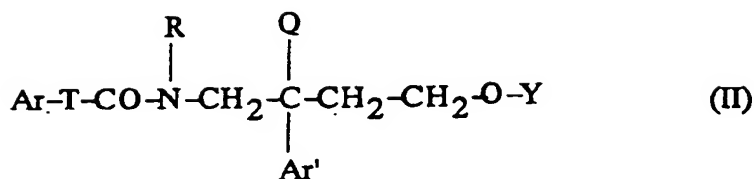
dans laquelle R' et Q' représentent, respectivement, un groupe méthyle et l'hydrogène, un groupe acétoxyéthyle et l'hydrogène ou, ensemble, forment un groupe 1,3-propylène, R'' est l'hydrogène ou un groupe phényle et A^{\ominus} est un anion pharmaceutiquement acceptable.

6. Amide basique quaternaire de formule :

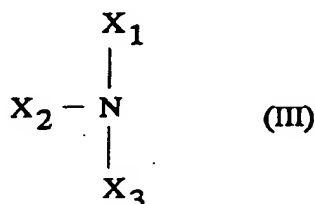


dans laquelle A^{\ominus} est un anion pharmaceutiquement acceptable.

7. Amide basique quaternaire selon une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que A^{\ominus} est un anion choisi parmi chlorure, bromure, iodure, hydrogénosulfate, méthanesulfonate, paratoluènesulfonate et acétate.
8. Le chlorure de (+) 1-[2-[3-(3,4-dichlorophényl)-1-[(3-isopropoxyphényl)acétyl]-3-pipéridinyl]éthyl]-4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane.
9. Procédé pour la préparation des composés de formule (I), caractérisée en ce qu'on traite un dérivé de formule :



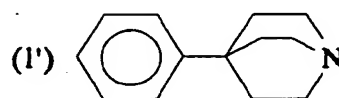
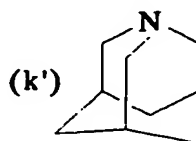
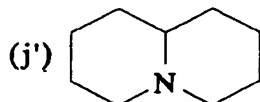
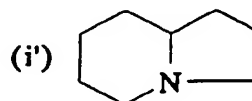
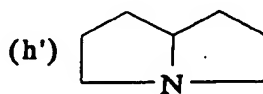
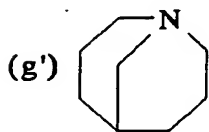
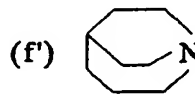
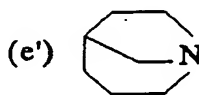
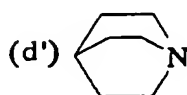
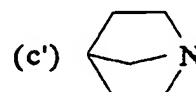
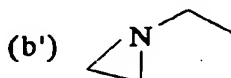
avec une amine tertiaire cyclique de formule :



dans laquelle X_1 , X_2 et X_3 , ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés forment un système azabicyclique ou azatricyclique, éventuellement substitué par un groupe phényle ou benzyle, dans un solvant aprotique polaire à une température comprise entre la température ambiante et 120°C , puis éventuellement on échange l'anion du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

10. Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que l'amine tertiaire cyclique (III) contient de 5 à 9 atomes de carbone dans son système azabicyclique ou azatricyclique.

11. Procédé selon les revendications 9 ou 10 caractérisé en ce que l'amine tertiaire cyclique (III) est choisie parmi :



12. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif, un composé de formule (I) selon la re-

revendication 1.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.

5

14. Composition selon la revendication 13 contenant de 0,5 à 1000 mg de principe actif.

15. Composition selon la revendication 14 contenant de 2,5 à 250 mg de principe actif.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 93 40 2362

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
A	EP-A-0 428 434 (SANOFI S.A.) * revendications *	1, 12	C07D453/02 A61K31/445
A	EP-A-0 474 561 (SANOFI) * revendications *	1, 12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
			C07D
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 21 Janvier 1994	Examinateur Van Bijlen, H
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

EPO FORM 1501 (01.92) (FR/EN)